

PRODUCTION OF SEMICONDUCTOR BIOSENSOR

Publication number: JP63223557

Publication date: 1988-09-19

Inventor: KURIYAMA TOSHIHIDE

Applicant: NIPPON ELECTRIC CO

Classification:

- international: G01N27/414; B01J19/00; H01L29/78; H01L29/786;
G01N27/403; B01J19/00; H01L29/66; (IPC1-7):
G01N27/30; H01L29/78

- European: B01J19/00C

Application number: JP19870056488 19870313

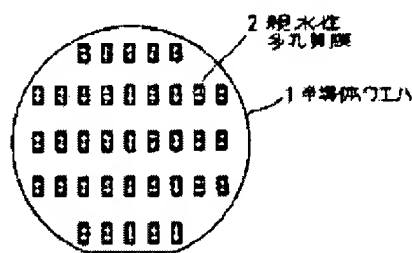
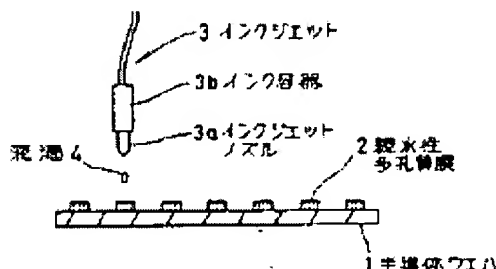
Priority number(s): JP19870056488 19870313

Report a data error here

Abstract of JP63223557

PURPOSE: To improve the accuracy of the thickness of patterned enzyme immobilized films by using patterned porous hydrophilic films having a uniform thickness.

CONSTITUTION: An enzyme-contg. soln. injected from an ink jet nozzle 3a adheres onto the patterned porous hydrophilic films 2 and penetrates into the films. The enzyme liquid is held in the films 2 by surface tension and is nearly uniformly spread therein. The enzyme is uniformly distributed in the films even after drying. The patterned enzyme immobilized films having the uniform thickness are, therefore, obtd. by using the patterned porous hydrophilic films. Dropping of the enzyme to a prescribed sensor region is permitted by placing a wafer 1 on an X-Y stage and moving the position thereof with good accuracy. The formation of the enzyme immobilized films having the uniform characteristics on the wafer is permitted by controlling the dropping rate of the enzyme liquid.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-223557

⑤ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和63年(1988)9月19日

G 01 N 27/30

F-7363-2G

J-7363-2G

H 01 L 29/78

3 0 1

U-8422-5F

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑤ 発明の名称 半導体バイオセンサの製造方法

② 特 願 昭62-56488

② 出 願 昭62(1987)3月13日

⑦ 発 明 者 栗 山 敏 秀 東京都港区芝5丁目33番1号 日本電気株式会社内

⑧ 出 願 人 日本電気株式会社 東京都港区芝5丁目33番1号

⑨ 代 理 人 弁理士 館野 千恵子

明 細 書

1. 発明の名称

半導体バイオセンサの製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 酵素固定化膜が所定のセンサ部表面に形成された半導体電界効果型イオンセンサの1種もしくは2種以上よりなる半導体バイオセンサの製造方法において、半導体電界効果型イオンセンサが形成され、かつ酵素固定化膜が設けられるべき半導体ウエハ上のセンサ領域に、パターニングされた親水性多孔質膜を形成する工程と、所定の酵素を含有する溶液をインクジェットノズルから前記親水性多孔質膜に噴出させ、滲み込ませて酵素膜を形成する工程と、この酵素膜中の酵素を固定化する工程とを具備してなることを特徴とする半導体バイオセンサの製造方法。

(2) 半導体バイオセンサは、複数個のそれぞれ異なる酵素固定化膜が所定のセンサ部表面に形成された半導体電界効果型イオンセンサを集積化し

てなる半導体マルチバイオセンサである特許請求の範囲第1項記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は半導体バイオセンサの製造方法に関し、特に表面に酵素固定化膜が設けられた半導体電界効果型イオンセンサの1種もしくは2種以上よりなる半導体バイオセンサの製造方法に関するものである。

〔従来の技術〕

従来、溶液中の特定の有機物の濃度を測定するバイオセンサの一種として半導体電界効果型イオンセンサ(Ion Sensitive Field Effect Transistor, 以下ISFETと略す)の表面に酵素を固定化した膜が設けられたものが知られている(B. Danielson, I. Lundström, K. Mosbach and L. Stibler "On a new enzyme transducer combination: the enzyme transistor", Anal. Lett., 12(B11), PP. 1189~1199(1979))。このISFETバイオセンサは溶液中の特定の有機物

が酵素固定化膜中で酵素の触媒作用により分解された時に生ずる膜中の水素イオン濃度の変化をISFETで検出することにより、特定の有機物の濃度を測定するものである。この選択性をもつ酵素固定化膜の例として、たとえば尿素検出用としてウレアーゼ固定化膜、グルコース検出用としてグルコースオキシダーゼ固定化膜などが知られている。

また、溶液中の多成分の有機物を同時に測定できるマルチバイオセンサは、複数の酵素固定化膜をそれぞれ所定のISFET表面に設けることにより実現できる(栗山敏秀、木村純、川名美江:「集積化SOS/ISFETマルチバイオセンサ」、電子通信学会、電子デバイス研究会資料ED84-158, P.19(1984))。

[発明が解決しようとする問題点]

しかしながら、上記した半導体バイオセンサにおいて、従来は酵素固定化膜を形成するのに注射器を用い人手で酵素溶液をセンサ領域に滴下することによって行っていたため、酵素固定化膜の膜

厚および形状のコントロールが困難であった。近年、インクジェットノズルを使用して、酵素溶液をフィルムレジストで囲まれたセンサ領域に滴下する方法が報告されている(川名美江、木村純、栗山敏秀:「半導体マルチバイオセンサとその応用」、'85電気化学秋季大会予稿集D311,(1985))。

しかし、この場合酵素固定化膜の平面形状はコントロールできるが、膜厚が不均一になるという欠点があった。これは、ウエハ表面に付着した酵素溶液が周辺部から乾燥し、酵素固定化膜は周辺部が厚くなるためである。

本発明は、このような従来の欠点を解消するためになされたもので、特に同一チップ上に形成された複数のISFET表面の所定の位置に、生産性に優れ、かつ特性の均質性にも優れた微小なバイオセンサをウエハ段階で形成し得る半導体バイオセンサの製造方法を提供することを目的とする。

[問題点を解決するための手段]

本発明は酵素固定化膜が所定のセンサ部表面に形成された半導体電界効果型イオンセンサの1種

もしくは2種以上よりなる半導体バイオセンサの製造方法において、半導体電界効果型イオンセンサが形成され、かつ酵素固定化膜が設けられるべき半導体ウエハ上のセンサ領域に、パターニングされた親水性多孔質膜を形成する工程と、所定の酵素を含有する溶液をインクジェットノズルから前記親水性多孔質膜に噴出させ、滲み込ませて酵素膜を形成する工程と、この酵素膜中の酵素を固定化する工程とを具備してなることを特徴とする半導体バイオセンサの製造方法である。

本発明において親水性多孔質膜としては無機材料および有機材料のいずれを用いてもよく、酵素含有溶液を多孔質中に浸透・保持せしめ得る材料であればよい。また酵素膜中の酵素を固定化する方法としては、形成された酵素膜に架橋剤を添加する方法、あるいは酵素含有溶液中に光架橋剤を加えておき、この溶液を用いて酵素膜を形成した後、光架橋させる方法等があげられる。また本発明の方法は半導体バイオセンサが複数個のそれぞれ相異なる酵素固定化膜が所定のセンサ部表面に

形成された半導体電界効果型イオンセンサを集積化してなる半導体マルチバイオセンサである場合に特に好都合である。

[作用]

本発明によれば、インクジェットノズルにより噴射された酵素含有溶液は、パターニングされた親水性多孔質膜上に付着した後、膜中に浸透する。酵素液は表面張力によって上記親水性多孔質膜内に保持され、ほぼ均一に広がり、乾燥後も均一に酵素が分布する。したがって、パターニングした一様な厚さの親水性多孔質膜を用いることにより、パターニングされた一様な厚さの酵素固定化膜が得られる。さらに、ウエハをX-Yステージ上にのせて、位置を精度よく移動することにより所定のセンサ領域に酵素を滴下することができ、また酵素の液滴量を制御することにより、特性のそろった酵素固定化膜をウエハ上に形成することができる。

[実施例]

以下本発明の一実施例について図面を参照して

詳細に説明する。

第1図および第2図は本発明による半導体バイオセンサの製造方法の一実施例を説明するためのもので、第1図は半導体電界効果型イオンセンサ(ISE)が形成された半導体ウエハに酵素固定化膜が形成される工程を示す概略図、第2図はパターンニングされた親水性多孔質膜が設けられた半導体ウエハの概略平面図を示す。本実施例では尿素を検出するためにISEのセンサ部にウレアーゼ固定化膜を形成する場合を例にとって説明する。

半導体ウエハ1上に形成するパターンニングされた親水性多孔質膜2として無機材料を用いた実施例では、アルミナ粉末とポリビニルアルコールを含むセラミック材料をスクリーン印刷法により半導体ウエハ1上の所定の位置に印刷した後、高温で焼結することにより、ポリビニルアルコールが蒸発しパターンニングされた親水性多孔質膜2が形成された。この場合、親水性多孔質膜2の膜厚はセラミック材料の粘度とスクリーンの厚さでコン

質膜に滴下される液滴の数を電圧パルスによりコントロールし正確に定めることができた。

次に、架橋剤(本実施例ではグルタルアルデヒド)を含む溶液をインクジェット法により上記のウレアーゼを含む溶液の場合と同様に液滴として上記のパターンニングされた親水性多孔質膜に噴射し、ウレアーゼと反応させることによりウレアーゼ固定化膜が所定のISEのセンサ部に形成された半導体バイオセンサを製造することができた。酵素の固定化方法としては、上記のように架橋剤を後で加える方法のほか、酵素にあらかじめ光架橋性高分子を溶かし、この溶液をパターンニングされた親水性多孔質膜に含ませた後、光を照射することにより固定化する方法を採ってもよい。

また、上記の工程を酵素の種類をかえて繰り返すことにより、複数個の異なる酵素固定化膜を表面に持つISEが集積化されてなる半導体マルチバイオセンサを製造することができた。

第3図および第4図は本発明の方法をサファイア基板上に設けられた島状シリコン層に形成され

コントロールできた。一方、親水性多孔質膜2として有機材料を用いた実施例では、感光性ポリビニルアルコール樹脂に炭酸塩、本実施例では炭酸カルシウムを加えたものを用い、半導体ウエハ1上に塗布した後、フォトリソグラフィ技術によりパターンニングされた膜を形成し、さらに高温で炭酸塩を蒸発させることにより、親水性多孔質膜2が形成された。次いで第1図に示すように、ウレアーゼと牛血清アルブミンをトリス塩酸緩衝液に溶かした溶液をインクジェット3のインク容器3bに入れ、インクジェットノズル3aの圧電体に約20Vの電圧パルスを加えることによりインクジェットのノズルからウレアーゼを含む液滴4をパターンニングされた親水性多孔質膜2上に噴射させる。液滴4の大きさはノズルの大きさにより容易に定めることができ、本実施例では直径20~100 μ mの液滴を用いた。また、ウレアーゼと牛血清アルブミンの溶液は粘度が低くなるようトリス塩酸緩衝液(pH8.5)で薄めた。またウレアーゼの固定化量は、上記パターンニングされた親水性多孔

質半導体マルチバイオセンサに適用した一実施例を説明するためのバイオセンサの断面図で、第3図は親水性多孔質膜形成後のセンサの断面図、第4図は酵素固定化膜形成後のセンサの断面図を示す。両図において、12は親水性多孔質膜、5はサファイア基板、6は高不純物濃度のn⁺形シリコン、7はp形シリコン、8は酸化シリコン膜、9は窒化シリコン膜、10a、10bおよび10cはそれぞれ異なった種類の酵素よりなる酵素固定化膜である。第4図に示すように一つのチップ上に複数種類の酵素固定化膜が形成されており、このセンサを用いることにより試料中の複数の基質を同時に検出することが可能になる。

次に、本発明の方法によって製造した半導体ウエハ(直径4インチ)内に約800個設けられた半導体マルチバイオセンサの感度バラツキを測定したところ、ウレアーゼ固定化膜を用いた尿素センサおよびグルコースオキシダーゼ固定化膜を用いたグルコースセンサにおいて、それぞれ10%および5%以内であった。この値はそれぞれの固定化

膜を単独で用いてバイオセンサとした時の値と同等以上の精度であった。

〔発明の効果〕

以上説明したように、本発明によればインクジェットノズルの圧電体に印加する電気パルスによりISFET表面に付着する酵素の量を簡便に、かつ精度良くコントロールすることができると共に、酵素固定化膜が設けられる領域はパターンニングされた親水性多孔質膜により規制されるため酵素固定化膜の面積および厚さをともに精度良くコントロールすることが可能である。

上記した利点を有するため、本発明方法によれば特性の均質化されたバイオセンサを生産性良く得ることができ、特に半導体マルチバイオセンサの製造においては、従来困難であった膜厚の精度が改善されるのでその利点は大きい。

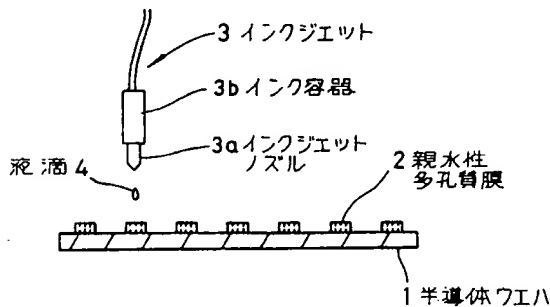
4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明の方法の一実施例における酵素固定化膜形成工程を示す概略図、第2図はパターンニングされた親水性多孔質膜を設けた半導体ウエハ

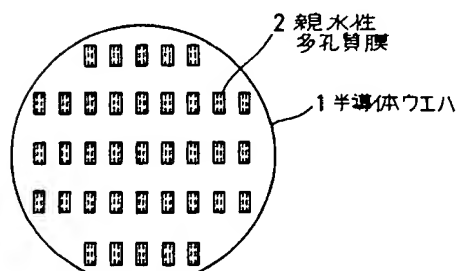
ハの概略平面図、第3図は、本発明方法によりサファイア基板上の島状シリコンに親水性多孔質膜を形成した後のセンサの断面図、第4図は同じく島状シリコンに酵素固定化膜を形成した後のセンサの断面図である。

- 1…半導体ウエハ
- 2, 12…親水性多孔質膜
- 3…インクジェット
- 3a…インクジェットノズル
- 3b…インク容器
- 4…液滴
- 5…サファイア基板
- 6… n^+ 形シリコン
- 7… p 形シリコン
- 8…酸化シリコン膜
- 9…窒化シリコン膜
- 10a, 10b, 10c…酵素固定化膜

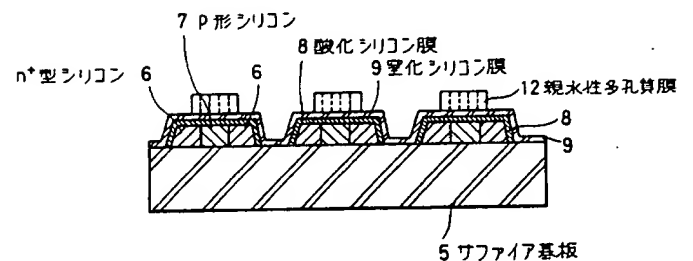
代理人弁理士 舘 野 千 恵 子



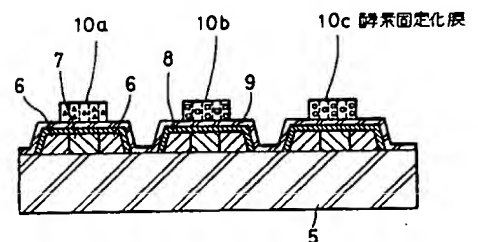
第1図



第2図



第3図



第4図